

図3 成因別肝傷害の進行と慢性肝炎診断時期

アルコール性慢性肝炎では慢性肝炎と確定診断される数年前から慢性肝炎としての臨床徴候や検査異常が認められるが、特発性慢性肝炎では、慢性肝炎と確定診断される前に臨床徴候や検査異常がとらえられることが少なく症例を早期に把握することができない。

さかったが、辺縁不整(lobular out gland margin), 萎縮(atrophy), 不均一エコー (inhomogeneous echo pattern), 斑状(粗大)高エコー (結石といえない高エコー, 無音響陰影なし)に関しては読影者間での判定の違いが大きく、今後標準画像を用いての判定基準の共通化が必要とされた。

EUS所見から早期慢性肝炎と考え経過を追った症例では、初回EUS検査時全例で点状高エコーと線状高エコーが認められ、次いで肝管辺縁高エコー、実質分葉化がみられた。経過観察中にこれらの異常所見数は減少したが、正常になった例はなかった。点状高エコーと線状高エコーがほとんどの例で継続して観察された。

3. アルコール性肝障害診断基準案の作成

アルコール性肝障害の治療を考えると、早期病変を定義し、その病態解明を進めることが必要不可欠であるが、現在のアルコール性慢性肝炎診断基準では、早期の病変を把握することは困難である。そこで、「ごく早期の病変を捉えて禁酒指導」をするための基準として、「アルコール性肝症」を定義した。アルコール性肝障害診断基準案のアルコール摂取量はZurich classification 1997に準じて⁸⁾、「1日日本酒換算3合(アルコール80g/日)以上の飲酒を習慣として行うも

の」とした。また、アルコール性肝症では、従来の診断基準で取り上げられている画像所見・病理所見のうち腹部超音波検査以外は削除することとした。

今後は、慢性肝炎疑診例調査やアルコール性急性肝炎例の追跡調査、大量飲酒例の調査などを行い、「アルコール性肝症」の自然経過を解明し、アルコール性肝障害早期像としての妥当性、アルコール性慢性肝炎への移行を検証していく。

4. アルコール性肝炎におけるアルコール依存症の検討

本年度は研究計画書を作成した。

アルコール性肝炎におけるアルコール依存症の検討においては、一般外来におけるアルコール性慢性肝炎患者がアルコールを多飲するにもかかわらずアルコール依存症にはなっていない可能性を明らかにする研究であり、この仮定が正しい場合には、その治療法について薬物療法ほかに飲酒を含む生活指導が重要であることが示され、今後の治療費の節約にも結びつくものと思われる。

5. 遺伝子多型とアルコール性肝炎の関連の解明

本年度は研究計画書を作成した。

遺伝子多型とアルコール性肝炎の関連の解明については、今回は飲酒と関連するタバコや薬物の代謝に関連する酵素を検討する。これらの薬物代謝酵素がアルコール性肝炎と関連しているか否かを明らかにすれば、生活習慣病としての意義づけがなされる可能性が考えられる。

6. 慢性肝炎の合併症と治療の実態

疼痛は慢性肝炎全体の57.2%(547例)に認められ、アルコール性と非アルコール性で有意差は認められなかった。肝石灰化は59.5%、糖尿病の合併は38.1%、消化不良は9.4%に認められ、いずれもアルコール性慢性肝炎で有意に多かった(図4)。

慢性肝炎における疼痛に対しては、食事療法、鎮痛薬や鎮痙薬投与のほか、消化酵素薬や蛋白分解酵素阻害薬も有効例が多かった。蛋白分解酵素阻害薬は51.4%(281例)で投与されており、83.3%(234例)で有効であった。ペントゾシン使用の44例のうち、14例(31.8%)が、ペントゾシン中毒と診断されていた。

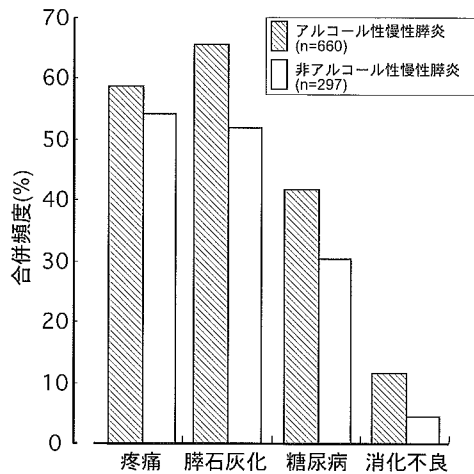


図4 慢性膵炎の合併症別頻度

慢性膵炎に対する外科的治療の理由として、疼痛、嚢胞、悪性腫瘍との鑑別の順に多かった。

消化不良を示したのは9.4%のみで、欧米の報告⁹⁾に比べて頻度が低かったが、慢性膵炎患者における糖尿病の合併頻度には欧米と差異がなかったことから、日本の慢性膵炎患者で膵外分泌機能低下症例が少ないのではなく、食生活の違いを反映しているといえる。

本邦での現在の標準的な医療技術に見合った、慢性膵炎における、包括的な治療ガイドラインを作成する必要がある。

7. 慢性膵炎転帰調査における膵性糖尿病に関する検討

1994年の慢性膵炎656例中230例(35.1%)に糖尿病を認めたが、9年後の2003年調査時では糖尿病を合併した症例は331例(50.4%)に増加していた(図5)。また、1994年には糖尿病を認めなかった慢性膵炎患者418例中121例(28.9%)で2003年には糖尿病を認めた。

慢性膵炎経過中に糖尿病が発症した121例の慢性膵炎の成因は、アルコール性67.8%、特発性25.6%、胆石性4.9%であった。さらに、慢性膵炎の成因別の新規糖尿病発症率はアルコール性34.3%、特発性23.0%、胆石性16.7%とアルコール性で高頻度に糖尿病が発症していた。

新規に糖尿病を発症した患者の43%が飲酒を継続していたが、糖尿病が発症しなかった慢性膵炎で飲酒を継続していた症例は26.1%のみであったことから、飲酒が慢性膵炎の増悪をもたらし、糖尿病の発症を増加させたものと考えら

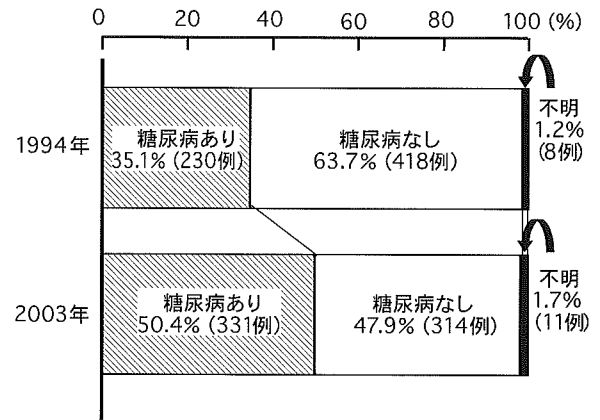


図5 慢性膵炎656例における1994年と2003年の糖尿病頻度

れる。

糖尿病の治療でインスリン投与が行われていたのは、新規に糖尿病が発症した121例の34.7%であったが、1994年にすでに糖尿病を認めた210例では61.4%にも達しており、糖尿病の罹病期間が長くなるに従ってインスリン治療が必要となる症例が増加していた。

慢性膵炎の薬物治療に関しては、蛋白分解酵素阻害薬投与症例では投与していない症例に比べ糖尿病の発症頻度が低く、蛋白分解酵素阻害薬が糖尿病発症を抑制している可能性が示唆された。今後、膵性糖尿病の実態調査(全国疫学調査)を実施し、本邦における発生頻度、治療の現況などを把握する必要がある。

8. 膵性糖尿病の全国疫学調査

一次調査と二次調査票を作成した。

膵性糖尿病は膵疾患の進展に伴って膵内分泌機能が低下し糖尿病が出現するもので、原疾患である膵炎や膵癌の進展と密接な関係がある。さらに、一次性糖尿病と異なった病態や臨床像を呈することが多く治療も異なってくる。本研究では本邦における膵性糖尿病の発症頻度、病態、臨床像、治療の現況などを把握し、本領域における臨床・基礎的研究の発展に貢献するために膵性糖尿病の全国調査を層化無作為抽出法にて実施することを計画した。本研究により膵性糖尿病の病態を明らかにし、明確な診断基準の作成、治療についてのガイドライン策定をめざす。

表2 自己免疫性膵炎の概念と定義改定案

自己免疫性膵炎とはその発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎である。現状では、びまん性の膵腫大や膵管狭細像を示す症例が中心であり、高 γ グロブリン血症、高IgG血症や自己抗体の存在、ステロイド治療が有効など、自己免疫機序の関与を示唆する所見を伴う膵炎である。硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症を合併する症例もあり、本症は全身の疾患である可能性もある。臨床的特徴としては、上腹部不快感、胆管狭窄による閉塞性黄疸、糖尿病を認めることが多い。中高年の男性に多く、長期予後は不明であるが、膵石合併の報告がある。

本症の診断においては膵癌や胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別が極めて重要であり、ステロイド投与による安易な治療的診断は避ける。
(下線部は現診断基準の変更箇所)

表3 自己免疫性膵炎診断基準改定案

1. 膵画像検査にて特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める。
2. 血液検査で高 γ グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、自己抗体のいずれかを認める。
3. 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の1を含め2項目以上を満たす症例は、自己免疫性膵炎と診断する。

ただし、膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

(下線部は現診断基準の変更箇所)

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

1. 自己免疫性膵炎の病態解明と診断基準の改定、治療指針の作成

研究班で作成した改定試案をもとに日本膵臓学会との合同公開討論会を経て改定案を作成した。改定案は日本膵臓学会の機関誌である膵臓(2005巻8号)と日本膵臓学会ホームページに公開した¹⁰⁾。

改定案では膵画像検査における主膵管狭細像の範囲1/3以上を除き、血液検査では高IgG4血症を加えた(表2, 3)。画像所見とステロイド治療の効果による本症の診断に関しては、膵癌などの悪性腫瘍との鑑別を目的とした安易な治療的診断法が考えられるおそれより除外した。

当研究班自己免疫性膵炎ワーキンググループで自己免疫性膵炎が強く疑われるものの、現行の診断基準を満たさない非典型症例に関して、臨床像、検査所見、病理所見等について詳細に検討した。

2. 自己免疫性膵炎治療指針の検証

自己免疫性膵炎診断基準を満たす自己免疫性膵炎症例のうち、治療前に黄疸を呈した症例の臨床像と治療法について調査した。

自己免疫性膵炎の診断基準が発表された2002年まででは、胆道ドレナージ単独治療例と手術症例がそれぞれ11%と22%あったが、自己免疫性膵炎の診断基準が発表された2002年以降ではともに5%に低下していた。一方、ステロイド

治療は2001年以前の62%から2002年以降には91%に増加しており、ステロイドが自己免疫性膵炎の治療の基本であることが確認された。

ステロイド単独治療群の72%の症例では、ステロイド投与開始時には血清総ビリルビン値は2.0 mg/dL未満に低下しており、自己免疫性膵炎における黄疸はある程度は自然に軽快した。また、ステロイド投与により血清総ビリルビン値は速やかに低下したことから、黄疸の程度はステロイド単独治療の適否には関係ないと考えられる。

ステロイド単独治療群と併用治療群で、発熱、腹痛、腹部圧痛などの臨床徴候の出現率に有意差はみられなかったが、胆道感染のない黄疸例に対してステロイド単独治療を行い、胆道感染が疑われる症例では、ステロイド投与を開始する前に乳頭的胆道ドレナージの施行が一般的に行われていた。

Ⅳ. 膵嚢胞線維症

1. 膵嚢胞線維症疫学調査

疫学班(特定疾患の疫学に関する研究班)と共同で、2004年1年間ならびに過去10年間の膵嚢胞線維症患者に関する第3回全国疫学調査を実施した。小児科を標榜する400床以上の病院、大学附属病院の小児科、50余の小児専門病院に対する一次調査により、474科(回収率80.3%)から過去1年で7名、10年で16名の患者報告を受け

た。これとは別に、一部の患者を有する可能性のある呼吸器科，文献検索，および過去2回の全国疫学調査から確認した症例に対する副次調査を行い，推計数に加算した結果，2004年中の患者は13名，過去10年間の患者数は38名程度と考えられた。

今回の調査で得られた17症例分の2次調査票（個人調査票）の解析を行い，日本人の膵嚢胞線維症患者の長期経過をまとめる。その結果をふまえて，本症の診断ならびに治療指針を作成し，診療マニュアルを作成する予定である。日本人の膵嚢胞線維症患者の特徴が明らかになり，的確な早期診断，気道感染対策，栄養管理の方法を提唱することができると期待される。

D. 今後の課題と計画

- ①急性膵炎診断基準・重症度判定基準の最終改定案の妥当性を検討する。
- ②ERCP後膵炎の診断基準や予防・治療法などに関してはいまだに解決されていないので前向き検討を行う。
- ③腸管対策の重要性の啓蒙とともに，実際に施行可能なSDDとENのプロトコルを確立する。
- ④蛋白分解酵素阻害薬の使用が重症急性膵炎の予後を改善するか否かを検討する。
- ⑤動注療法の適応，実施方法，開始時期ならびに施行期間を明確化する。
- ⑥重症急性膵炎の推定患者数に比し，医療受給者証新規申請者数が少ないことから，今後も本制度の普及を図る。
- ⑦医療受給者証更新申請者数が増加しているし，複数年度に及ぶ更新受給者数も増加していたことから，医療受給者証申請を更新する重症急性膵炎の患者の実態を調査することで，客観的に更新できる方法を検討していく。
- ⑧アルコール性と特発性では臨床経過が異なっており成因を加味した診断基準が必要である。
- ⑨EUS画像における異常所見の基準を明確にする。
- ⑩一般病院におけるアルコール性慢性膵炎患者はアルコール依存症ではない可能性があり，スクリーニングテストを用いて明らかにする。

- ⑪薬物代謝関連酵素の遺伝子多型とアルコール性慢性膵炎との関連について検討する。
- ⑫膵性糖尿病の全国調査を層化無作為抽出法にて実施して，本邦における膵性糖尿病の発症頻度，病態，臨床像，治療の現況などを把握し，明確な診断基準の作成，治療についてのガイドライン策定を目指す。
- ⑬日本人の膵嚢胞線維症患者の特徴が明らかになり，的確な早期診断，気道感染対策，栄養管理の方法を提唱することができると期待される。

E. 参考文献

1. 小川道雄，広田昌彦，早川哲夫，松野正紀，渡辺伸一郎，跡見 裕，加嶋 敬，山本正博. 重症急性膵炎全国調査—不明例の追加調査を加えた最終報告—。厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会 平成10年度研究報告書 1999; 23-35.
2. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annese V, Lezzi G, Lichino E, Bruno F, Perri F. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 237-245.
3. 松野正紀，小川道雄，渡辺伸一郎，跡見 裕，武田和憲. 重症急性膵炎に対する膵酵素阻害剤・抗生物質持続動注療法の施行状況，効果についての調査。厚生省特定疾患難治性膵疾患分科会平成9年度研究報告書 1998; 29-39.
4. 松野正紀，跡見 裕，早川哲夫，下瀬川 徹，高田忠敬，田代征記，小川道雄. 重症急性膵炎に対する動注療法施行症例集計。厚生省特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2001; 39-42.
5. 松野正紀，跡見 裕，早川哲夫，下瀬川 徹，高田忠敬，田代征記，小川道雄. 重症急性膵炎に対する動注療法の治療効果—1990～2001年症例の調査報告—。厚生省特定疾患難治性膵疾患に関する調査研究班 平成13年度研究報告書 2002; 69-73.
6. 大概 眞，木原康之. 急性膵炎の全国疫学調査成績。厚生省特定疾患対策研究事業難治性膵疾

患に関する調査研究班 平成16年度研究報告書
2005; 56-63.

7. 黒田嘉和. 重症急性膵炎の長期転帰調査. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14~16年度総合研究報告書 2005; 89-92.
8. Amman RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14:215-14221.
9. DiMagno EP, Layer P, Clain JE. Chronic pancreatitis. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds. *The pancreas: biology, pathobiology and disease*, 2nd edition. New York: Raven Press, 1993; 665-706.
10. 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 成瀬 達, 田中滋城, 西森 功, 大原隆弘, 伊藤鉄英, 桐山勢生, 乾 和郎, 下瀬川 徹, 小泉 勝, 須田耕一, 白鳥敬子, 山口武人, 山口幸二, 杉山政則, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎診断基準の改定案. *膵臓* 2005; 20: 560-563.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

急性膵炎

- 1) 大槻 眞, 真弓俊彦, 荒田慎寿, 伊藤鉄英, 乾和郎, 岡崎和一, 片岡慶正, 神澤輝実, 川 茂幸, 北川元二, 黒田嘉和, 小泉 勝, 税所宏光, 澤武紀雄, 下瀬川徹, 武田和憲, 竹山宜典, 田中滋城, 広田昌彦. 急性膵炎における初期診療のコンセンサス. 大槻 眞編. *アークメディア*, 東京 2005; 1-30.
- 2) 大槻 眞. 膵疾患. 和田 攻, 大久保昭行, 矢崎義雄, 大内尉義編. *臨床検査ガイド* 2005~2006. 文光堂, 東京 2005; 9-16.
- 3) 大槻 眞. 急性膵炎. 井廻道夫編. *看護のための最新医学講座* 第2版. 中山書店, 東京 2005; 325-332.
- 4) 大槻 眞. 膵疾患における検査値の読み方. 千葉 勉, 井廻道夫編. *消化器疾患診療実践ガイ*

ド. 文光堂, 東京 2005; 49-52.

- 5) 大槻 眞. PFD試験, セクレチン試験, 便中キモトリプシン測定, アミラーゼクレアチニンクリアランス比(ACCR). 千葉 勉, 井廻道夫編. *消化器疾患診療実践ガイド*. 文光堂, 東京 2005; 93-97.
- 6) 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性膵炎の致命率と重症化要因—急性膵炎臨床調査の解析—. *膵臓* 2005; 20: 17-30.
- 7) 大槻 眞. 重症急性膵炎. *肝胆膵* 2005; 50: 349-355.
- 8) 田代充生, 大槻 眞. 膵炎—急性・慢性膵炎の最近の動向—. *治療* 2005; 87: 2394-2398.
- 9) 大槻 眞, 木原康之. 重症急性膵炎における特定疾患医療受給者証申請状況. *膵臓* 2005; 20: 85-89.
- 10) 木原康之, 大槻 眞. 全国疫学調査および特定疾患医療費受給者証の新規受給者を対象とした実態調査からの解析. *肝胆膵* 2005; 51: 1029-1032.
- 11) 大槻 眞, 小泉 勝, 伊藤鉄英, 下瀬川徹. 臨床例の解析から. *肝胆膵* 2005; 51: 1057-1062.
- 12) 上田 隆, 竹山宜典, 安田武生, 松村直樹, 沢秀博, 中島高広, 黒田嘉和, 片岡慶正, 大槻 眞. 急性膵炎重症例の長期予後. *肝胆膵* 2005; 51: 1129-1135.
- 13) Kihara Y, Yoshikawa H, Honda H, Fukumitsu K, Yamaguchi T, Otsuki M. Natural disruption of group 2 phospholipase A2 gene protects against choline-deficient ethionine-supplemented diet-induced acute pancreatitis and lung injury. *Pancreas* 2005; 31: 48-53.

慢性膵炎

- 1) 大槻 眞. 慢性膵炎. 矢崎義雄, 菅野健太郎監修. *疾患別 最新処方第4版*. メジカルビュー社, 東京 2005; 368-369.
- 2) 大槻 眞. 慢性膵炎. *看護技術* 2005; 51: 79-83.
- 3) 大槻 眞, 田代充生. 慢性膵炎, 膵癌と生活習慣. *日本内科学会雑誌* 2005; 94: 1872-1877.
- 4) 渡邊史郎, 大槻 眞. 星細胞: 内圧の上昇による線維化のプロセスとその阻止. *細胞* 2005; 37: 313-315.

- 5) 大槻 眞. 慢性膵炎の診断基準・病型分類・重症度. 内科 2005; 95: 1183-1189.
- 6) Jia DM, Taguchi M, Otsuki M. Preventive and therapeutic effects of the protease inhibitor camostat on pancreatic fibrosis and atrophy in CCK-1 receptor-deficient rats. *Pancreas* 2005; 30: 54-61.
- 7) Jia DM, Taguchi M, Otsuki M. Synthetic protease inhibitor camostat prevents and reverses dyslipidemia, insulin secretory defects, and histological abnormalities of the pancreas in genetically obese and diabetic rats. *Metabolism* 2005; 54: 619-627.
- 8) Yamaguchi T, Kihara Y, Taguchi M, Nagashio Y, Tashiro M, Nakamura H, Otsuki M. Persistent destruction of the basement membrane of the pancreatic duct contributes to progressive acinar atrophy in rats with experimentally induced pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 365-372.
- 9) 宮本珠生, 田代充生, 大槻 眞. 慢性膵炎. 日本臨床 2006; 64: 22-26.
- 10) 大槻 眞. 慢性膵炎. 今日の治療 2006; 13: S220-S225.

自己免疫性

- 1) 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性の膵炎の新たな展開 頻度—全国実態調査から—. 肝胆膵 2005; 50: 543-546.
- 2) 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の治療—厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス—. 膵臓 2005; 20: 343-348.
- 3) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 成瀬 達, 田中滋城, 西森 功, 大原隆弘, 伊藤鉄英, 桐山勢生, 乾 和郎, 下瀬川徹, 小泉 勝, 須田耕一, 白鳥敬子, 山口武人, 山口幸二, 杉山政則, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎診断基準の改定案. 膵臓 2005; 20: 560-563.
- 4) Taguchi M, Aridome G, Abe S, Kume K, Tashiro M, Yamamoto M, Kihara Y, Nakamura H, Otsuki

M. Autoimmune pancreatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration in salivary glands and biliary tract. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5577-5581.

2. 学会発表

急性膵炎

- 1) 木原康之, 田代充生, 大槻 眞. 厚生労働省急性膵炎重症度判定基準の問題点—重症急性膵炎全国調査からの解析. 第91回日本消化器病学会総会, 東京 2005年4月14-16日
- 2) Kaku M, Tashiro M, Nakamura H, Otsuki M. Overexpression of smad6 aggravates acute pancreatitis in mice. The 106th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. Chicago, U.S.A. May 14-19, 2005
- 3) 田代充生, 秋山俊治, 大槻 眞. 経管栄養と膵疾患. 第9回日本適応医学会学術集会, 宮崎 2005年6月10-11日
- 4) Kaku M, Tashiro M, Nakamura H, Otsuki M. Overexpression of smad6 in the pancreatic acini alters actin dynamics and inhibits enzyme exocytosis. The 37th Meeting of the European Pancreatic Club, Graz, Austria July 6-8, 2005
- 5) 中村早人, 角みどり, 田代充生, 大槻 眞. Smad 6トランスジェニック・マウスにおけるアミラーゼ分泌反応と膵内トリプシン活性化. 第36回日本膵臓学会大会, 東京 2005年7月28-29日
- 6) 木原康之, 田口雅史, 大槻 眞. 重症急性膵炎の合併症に対する治療法の現状—重症急性膵炎全国疫学調査からの解析—. 第47回日本消化器病学会大会, 神戸 2005年10月5-7日
- 7) Kihara Y, Otsuki M, The Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. The 36th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, Chicago, U.S.A. November 3-4, 2005

慢性膵炎

- 1) 大槻 眞, 田代充生. 慢性膵炎, 膵癌と生活習慣. 第102回日本内科学会総会・講演会, 大阪 2005

年4月7-9日

- 2) 野見山陽子, 渡邊史郎, 浅海 洋, 角みどり, 永塩美邦, 山口泰三, 田口雅史, 田代充生, 山本光勝, 木原康之, 中村早人, 大槻 眞. 高糖濃度刺激によるラット膵星細胞の細胞増殖と活性化. 第91回日本消化器病学会総会, 東京 2005年4月14-16日
- 3) Asaumi H, Watanabe S, Taguchi M, Tashiro M, Nagashio Y, Nomiyama Y, Miyamoto T, Otsuki M. Green tea catechin prevents ethanol-induced rat pancreatic stellate cell activation through anti-oxidative effects. The 37th Meeting of the European Pancreatic Club, Graz, Austria July 6-8, 2005
- 4) 浅海 洋, 渡邊史郎, 野見山陽子, 田代充生, 田口雅史, 永塩美邦, 木原康之, 中村早人, 大槻 眞. 茶カテキンとアスコルビン酸はエタノールによる膵星細胞の酸化ストレス誘導を抑制する. 第36回日本膵臓学会大会, 東京 2005年7月28-29日
- 5) 野見山陽子, 渡邊 史郎, 浅海 洋, 田口雅史, 田代充生, 木原康之, 中村早人, 大槻 眞. 高糖濃度下におけるラット膵星細胞の細胞増殖と活性化への影響の検討. 第36回日本膵臓学会大会, 東京 2005年7月28-29日
- 6) 山本光勝, 大谷宗規, 大槻 眞. 膵線維化に対する pravastain の効果. 第36回日本膵臓学会大会, 東京 2005年7月28-29日
- 7) 渡邊史郎, 浅海 洋, 野見山陽子, 田口雅史, 田代充生, 木原康之, 中村早人, 大槻 眞. 圧負荷によるラット膵星細胞の細胞増殖における血小板由来成長因子(PDGF)の役割. 第36回日本膵臓学会大会, 東京 2005年7月28-29日
- 8) Otsuki M. Autoimmune pancreatitis. National Conference of Pancreatic Diseases, First Annual Conference of Indian Pancreatic Club, New Delhi, India August 6-7, 2005
- 9) Tashiro M, Nishimori I, Otsuki M, The Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. The 36th Annual Meeting of the American Pancreatic Association, Chicago, U.S.A. November 3-4, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

I. 分担・共同研究報告

1. 重症急性膵炎

- 1) 診断・重症度判定
- 2) 治療の実態
- 3) 特定疾患重症急性膵炎医療受給者証交付申請状況

急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改定案

研究報告者 武田和憲 国立病院機構仙台医療センター 外科医長

共同研究者

大槻 眞，木原康之（産業医科大学消化器・代謝内科）

片岡慶正（京都府立医科大学大学院消化器病態制御学），北川元二（名古屋大学大学院消化器内科学）

小泉 勝（大原総合病院附属大原医療センター），竹山宜典（近畿大学医学部外科）

広田昌彦（熊本大学医学薬学研究部消化器外科），伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）

乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科），大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）

細谷 亮（神戸市立中央市民病院外科）

難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者

【研究要旨】

急性膵炎診断基準・重症度判定基準の改定に向けて平成15年度，平成16年度に改定試案が作成され，急性膵炎全国集計症例を対象としてROC解析により検討されてきた。その結果，予後因子としては，① $BE \leq -3$ mEq/Lまたはショック，② $PaO_2 \leq 60$ mmHg(room air)または呼吸不全，③ $BUN \geq 40$ mg/dl(または $Cr \geq 2.0$ mg/dl)または輸液後の乏尿，④ $LDH \geq$ 基準値上限の2倍，⑤血小板数 ≤ 10 万/mm³，⑥血清総Ca値 ≤ 7.5 mg/dl，⑦ $CRP \geq 15$ mg/dl，⑧SIRS診断基準における陽性項目数 ≥ 3 ，⑨年齢 ≥ 70 歳の9項目，各因子を1点として2点以下は軽症，3点以上は重症とする，また，造影CT Grade ≥ 2 を満たせば造影CT所見単独でも重症とする重症度判定基準改定案が作成された。本年度は新たに2004年に実施した急性膵炎全国疫学調査集計症例を対象として，「重症」と判定するスコアについて再度検討した。その結果，スコア0点では致命率0%，1点では0.5%，2点では4.1%であるが，3点では23.5%，4点では20%，5点以上では致命率が40%以上であった。スコア2点以下の致命率が0.8%，3点以上の致命率が24%と明らかに差がみられることから，スコア3点以上を「重症」と判定するのが妥当と考えられ，急性膵炎診断基準・重症度判定基準の最終改定案として報告した。

A. 研究目的

現在，わが国において用いられている急性膵炎診断基準・重症度判定基準は1990年に作成されたものであり，近年の診断および治療の進歩により見直しが必要な時期にきている。現行の重症度判定基準は判定精度が高いとされる一方で，予後因子の項目数が多く，煩雑でわかりにくい。全国調査における調査票でも予後判定因子に記載がない欠損値が多いことも問題になっている。重症急性膵炎は時間との戦いであり，2003年に発刊された「エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン」¹⁾でも，発症から48時間以内の早期に「重症急性膵炎」を診断し，高次医療施設へ搬送することが求められている。したがって，重症度判定基準はより簡便で明快，

かつ客観的な項目設定が望まれる。

これまで本研究班では，急性膵炎診断基準・重症度判定基準の改定のためのワーキンググループを組織し，改定試案を作成し，検討を進めてきた。その結果，予後因子としては，① $BE \leq -3$ mEq/Lまたはショック，② $PaO_2 \leq 60$ mmHg(room air)または呼吸不全，③ $BUN \geq 40$ mg/dl(または $Cr \geq 2.0$ mg/dl)または輸液後の乏尿，④ $LDH \geq$ 基準値上限の2倍，⑤血小板数 ≤ 10 万/mm³，⑥血清総Ca値 ≤ 7.5 mg/dl，⑦ $CRP \geq 15$ mg/dl，⑧SIRS診断基準における陽性項目数 ≥ 3 ，⑨年齢 ≥ 70 歳の9項目，各因子を1点として2点以下は軽症，3点以上は重症とする，また，造影CT Grade ≥ 2 を満たせば造影CT所見単独でも重症とする重症度判定基準改定試案

を作成した。

重症度判定基準では、「重症」と判定するスコアを何点とするかは極めて重要であり、本年度は、重症度判定基準の改定試案に関して、「重症」と判定するためのスコアについて新たに2004年に実施した急性膵炎全国疫学調査症例を対象として再度検討した。

B. 研究方法

本研究班では急性膵炎診断基準・重症度判定基準改定のためのワーキンググループを組織し、平成15年度に改定試案を作成し、平成16年に修正案を報告している。今回は、2004年に実施した急性膵炎全国疫学調査症例を対象として平成16年度に作成した改定試案の検証を行った。平成16年度改定試案については、ROC解析により現行の重症度判定基準とほぼ同等であるとの結果が報告されており、今回は軽症と重症を分ける予後因子数(スコア)の検討を新たな全国集計症例を対象として行った。

(倫理面への配慮)

臨床調査は、すでに主任研究者(大槻 眞)の所属する産業医科大学倫理委員会の承認を受けている(承認番号：第03-15号)。調査は「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省 平成14年7月1日施行)に従い施行した。特に調査票の患者氏名はイニシャルで記載し、個人情報保護に努めた。

C. 研究結果

1. 最終改定案作成までの経緯

1) 急性膵炎診断基準

急性膵炎の診断基準に関してはおおむねコンセンサスが得られており、近年の画像診断や膵酵素検査の進歩にあわせて改定した。臨床の現場では血中膵酵素値の測定が一般的であり、最近では尿中膵酵素や腹水中膵酵素の測定は稀であることから「尿中、腹水中膵酵素の上昇」を削除するかが議論された。しかし、最近、尿中 trypsinogen activation peptide(TAP)や尿中 trypsinogen-2 といった新しいマーカーの保険適応も検討されている状況を考慮し、「血中、尿中に膵酵素の上昇がある」とした。また、「画像診断」を

具体的に示した方がよいとの考えから、「US, CT またはMRIで膵に急性膵炎を示す所見がある」とした。

2) 急性膵炎重症度判定基準

急性膵炎重症度判定基準の問題点として以下のことが議論された。①現行の重症度判定基準では予後因子の項目数が多く煩雑であり、緊急検査に含まれていない項目もあるため検査が行われていない項目が多い。全国集計でも欠損値が多く、「重症」とは判定し得ても欠損値が多い場合は、緊急に高次医療施設に搬送して集中治療を行うべき最重症例を見逃すことが懸念される。②急性膵炎重症度判定基準は急性膵炎発症から48時間以内の早期に重症度を判定し、必要な治療を迅速に進めるためのものであるが、臨床症状などは必ずしも発症早期に出現しないこともある。③臨床徴候と検査項目に類似の病態を示す重複した因子がある(ショックとbase excessの低下、呼吸困難とPaO₂低下など)。④検査項目にも類似の病態を示す重複した因子がある(血小板数とプロトロンビン時間など)。⑤一般病院での緊急検査に含まれていない項目がある(プロトロンビン時間など)。⑥予後判定因子に単純CT検査によるCT Gradeが含まれているが、単純CTによるCT Gradeは予後を反映していないとの報告がある²⁾。また、CT Gradeを予後判定因子に含めると緊急検査として必須項目となり、一般病院では夜間などでは必ずしも対応できない。⑦現行の予後判定基準では、予後因子が2点の項目と1点の項目に分けられており、予後因子に重みづけがなされている。しかし、現行の判定基準を作成した際のデータベース(1982～1986年急性膵炎症例全国集計)の解析では、致命率が2点の項目で40%、1点の項目では30%程度であり、重みづけの根拠が希薄である。

これらの議論をもとに、急性膵炎重症度判定基準改定案としては、類似の病態を示す重複した因子を整理し、さらに曖昧さが残る臨床徴候を削除して9項目からなる新しい判定基準が試作された(平成15年度重症度判定基準改定試案)(表1)。この改定試案では、呼吸困難・肺障害を示す指標として、従来の「PaO₂ ≤ 60 mmHg」から

表1 急性膵炎診断基準・重症度判定基準平成15年度改定試案

(1) 急性膵炎診断基準

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
2. 血中に膵酵素の上昇がある
3. CT, USまたはMRIで膵に急性膵炎を示す所見がある

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。また、手術、剖検で確認されたものはその旨を付記する。

注：膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アマラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。

(2) 重症度判定基準

予後因子

- ①BE ≤ -3mEq/l, ②BUN ≥ 40mg/dl または Cr ≥ 2.0mg/dl, ③LDH ≥ 700IU/l,
- ④血小板数 ≤ 10万/mm³, ⑤Ca ≤ 7.5mg/dl, ⑥PaO₂/FIO₂ < 300mmHg (付表参照),
- ⑦年齢 ≥ 70歳, ⑧SIRS score ≥ 3, ⑨CRP ≥ 15mg/dl

付表

鼻カニューラ		酸素マスク		リザーバー付きマスク	
酸素	FIO ₂	酸素	FIO ₂	酸素	FIO ₂
1 L/m	24%	5-6 L/m	40%	6 L/m	60%
2 L/m	28%	6-7 L/m	50%	7 L/m	70%
3 L/m	32%	7-8 L/m	60%	8 L/m	80%
4 L/m	36%				
5 L/m	40%				
6 L/m	44%				

原則として発症後48時間以内に判定する。

予後因子は各1点, 2点以下は軽症, 3点以上を重症とする。




また、造影CT Grade ≥ 2であれば、予後因子スコアにかかわらず重症とする。

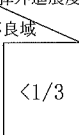
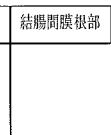







造影CTによるCT Grade 分類

浮腫性膵炎は造影不良域 < 1/3 とする。

原則として発症後48時間以内に判定する。

造影CT Grade 2以上を重症とする。

-  CT Grade 1
-  CT Grade 2
-  CT Grade 3

	膵外進展度		
造影不良域	前腎傍腔	結腸間膜根部	腎下極以遠
<1/3			
1/3-1/2			
1/2<			

PaO₂/FIO₂比に変更した。また、国際膵臓学会やわが国の急性膵炎診療ガイドライン¹⁾でも推奨されているCRP値を導入し、「CRP ≥ 15 mg/dl」を新たに追加した。問題となったCT Gradeについては、CT検査が夜間、緊急時などに予後因子として必須項目とならないように検査値による重症度判定と独立させ、検査値のみからでも「重症」と判定できるように配慮した。CT検査は重症度評価において単純CT検査の有用性は低く、重症急性膵炎に対しては造影CT検査が推奨されている現状を考慮して、造影CTによるCT Gradeを検討した。

平成15年度急性膵炎重症度判定基準改定試案を評価するために、直近の大規模症例集計であ

る小川班の1995～1998年発症の急性膵炎調査症例を対象として、現行の判定基準と比較した。評価の方法は生命予後をend pointとしたROC解析を行った。すなわち、ROC曲線からarea under the curve(AUC)を求め、その面積により有用性を比較した。また、CT Gradeについては造影CTを用いた新たなCT Gradeを作成し、CT Gradeと予後について検討した。その詳細は、本研究班の平成15年度研究報告書に報告した。AUCによる平成15年度急性膵炎重症度判定基準改定試案と現行の急性膵炎重症度判定基準との比較では、発症後48時間での重症度判定で、現行の重症度判定基準ではAUCが0.856、15年度改定試案では0.890であり、15年度改定試案は現

表2 急性膵炎重症度判定基準平成15年度改定試案と現行の重症度判定基準における重症度スコアと致命率

(1)平成15年度改定試案				(2)現行の判定基準			
重症度スコア	例数	死亡	致命率	重症度スコア	例数	死亡	致命率
0	150	0	0%	0	436	1	0.2%
1	152	3	2%	1	244	1	0.4%
2	88	4	5%	2～8	345	27	7.8%
3	46	7	15%	9～14	73	22	30.1%
4	37	8	22%	15～	25	17	68.0%
5	27	16	59%		1,123	68	6.1%
6	8	3	38%				
7	5	2	40%				
8	0	—	—				
9	0	—	—				
	513	43	8%				

(予後因子の欠損値が3項目以上の症例を除いた)

行の重症度判定基準と同等であることが示された。

急性膵炎重症度スコアごとの致命率をみると(表2)、15年度急性膵炎重症度判定基準改定試案による重症度スコア0点では死亡例がなく、1点では2%、2点では5%であるが、3点で15%となる。重症度スコア3点以上の致命率は29.3%と高く、2点以下の1.8%と大きな差がみられた。現行の重症度判定基準でも重症度スコア0点で致命率0.2%、1点で0.4%、2～8点で7.8%であり、生命予後の観点から0点(軽症)と1点(中等症)を分ける意義は少ない。また、急性膵炎重症度判定基準は急性膵炎発症直後に「重症例」を判定し、適切な治療を開始すること、公費申請の対象とすることが本来の主旨である。したがって、急性膵炎重症度判定基準改定試案では急性膵炎の重症度を軽症(2点以下)と重症(3点以上)の2段階に分けることとした。

造影CT Gradeは東北大学CT Grade分類をもとに修正を加え(膵壊死範囲を「造影不良域」と修正)、Gradeを3段階に分けた(表1)。前述の急性膵炎全国集計症例においてCT Gradeと致命率を検討したところ、造影CT Grade 1では致命率3.3%、Grade 2では21.9%、Grade 3では33.3%であり、CT Grade 2以上の致命率が20%を上回っていることから、予後判定因子とは独立して、単独で「重症」と判定しようと評価した。これらの結果をふまえて、急性膵炎診断基準、重症度

判定予後因子、造影CT Grade分類をまとめたものを平成15年度改定試案として報告した(表1)。

平成16年度には、急性膵炎重症度判定基準改定試案について日本膵臓学会役員を対象にアンケート調査を行った。また、新たなデータベースを対象として次に述べる改定試案の評価を行った。日本膵臓学会役員へのアンケート結果では、急性膵炎の診断基準の改定に賛成とする意見が95.5%を占めた。重症度判定基準の改定には賛成とする意見が89.4%にみられた。重症度判定基準については、①臨床徴候を削除せず、予後判定因子に残すべきである、②予後因子に項目によって重みづけをした方がよい、③呼吸不全の指標としてPaO₂/FIO₂比が示されたが、一般臨床の現場ではわかりにくく実施されない可能性がある、④LDHの測定法が全国的に変わりつつあり、現行のLDHの基準値はpyruvateを基質とした測定法によるものであり、lactateを基質とした測定法ではLDH ≥ 300 IU/lが妥当である、などの問題が提起された。

ワーキンググループでは、こうした意見を取り入れ、臨床徴候を新たに加えて、「BE ≤ -3 mEq/lまたはショック」、「PaO₂ ≤ 60 mmHgまたは呼吸不全」、「BUN ≥ 40 mg/dl(またはCr ≥ 2 mg/dl)または乏尿」とし、検査値、臨床徴候のいずれによっても急性膵炎重症度が判定できるようにした。臨床徴候はベッドサイドでの患者の病態把握に極めて重要な項目であるとともに、

表3 平成16年度急性膵炎重症度判定基準改定試案1

予後因子 1. BE ≤ -3 mEq または ショック 2. PaO ₂ ≤ 60 mmHg (room air) または 呼吸不全 3. BUN ≥ 40 mg/dl (または Cr ≥ 2.0 mg/dl) または 乏尿 4. LDH ≥ 基準値上限の2倍 5. 血小板数 ≤ 10万/mm ³ 6. 総Ca値 ≤ 7.5 mg/dl 7. CRP ≥ 15 mg/dl 8. SIRS診断基準における陽性項目数 ≥ 3 9. 年齢 ≥ 70歳

各予後因子は1点とする。

臨床徴候は以下の基準とする。

- ・ショック：収縮期血圧が80 mmHg以下
- ・呼吸不全：人工呼吸を必要とするもの
- ・乏尿：輸液後も一日尿量が400 ml以下であるもの

SIRS診断基準項目：

1. 体温 > 38℃あるいは < 36℃
2. 脈拍 > 90回/分
3. 呼吸数 > 20回/分あるいは PaCO₂ > 32 torr
4. 白血球数 > 12,000/mm³ か < 4,000/mm³ または > 10%幼若球出現

表4 平成16年度急性膵炎重症度判定基準改定試案2

予後因子① 1. BE ≤ -3 mEq または ショック 2. BUN ≥ 40 mg/dl (または Cr ≥ 2.0 mg/dl) または 乏尿 予後因子② 3. PaO ₂ ≤ 60 mmHg (room air) または 呼吸不全 4. LDH ≥ 基準値上限の2倍 5. 血小板数 ≤ 10万/mm ³ 6. 総Ca値 ≤ 7.5 mg/dl 7. CRP ≥ 15 mg/dl 8. SIRS診断基準における陽性項目数 ≥ 3 9. 年齢 ≥ 70歳

予後因子①は2点、予後因子②は1点とする。

臨床徴候は以下の基準とする。

- ・ショック：収縮期血圧が80 mmHg以下
- ・呼吸不全：人工呼吸を必要とするもの
- ・乏尿：輸液後も一日尿量が400 ml以下であるもの

SIRS診断基準項目：

1. 体温 > 38℃あるいは < 36℃
2. 脈拍 > 90回/分
3. 呼吸数 > 20回/分あるいは PaCO₂ > 32 torr
4. 白血球数 > 12,000/mm³ か < 4,000/mm³ または > 10%幼若球出現

表5 平成16年度急性膵炎重症度判定基準改定試案1,2における重症度スコアと致命率

(1)平成16年度重症度判定基準改定試案1				(2)平成16年度重症度判定基準改定試案2			
重症度スコア	例数	死亡	致命率	重症度スコア	例数	死亡	致命率
0	18	0	0%	0	18	0	0%
1	54	1	2%	1	44	0	0%
2	54	3	6%	2	37	3	8%
3	68	10	15%	3	51	1	2%
4	57	19	33%	4	41	8	20%
5	45	21	47%	5	39	13	33%
6	24	10	42%	6	40	16	40%
7	10	6	60%	7	30	14	47%
全体	330	70	21%	8	20	9	45%
				9	10	6	60%
				全体	330	70	21%

(転帰不明例、予後因子の欠損値が3項目以上の症例を除いた)

予後因子の欠損値を補うことにもなるという利点が指摘された。また、LDHは測定法が異なることを考慮し、基準値上限の2倍以上とした。この結果、平成15年度改定試案をもとに臨床徴候を加えて予後因子をすべて1点とした改定案(平成16年度重症度判定基準改定試案(表3)が作成された。さらに、現行の重症度判定基準で特に

致命率との相関が高いとされるBEとBUN²⁾を予後因子①(各2点)、その他を予後因子②(各1点)とした「予後因子に重みづけをもたせた判定基準(平成16年度重症度判定基準改定試案2)」を作成し(表4)、平成16年度重症度判定基準改定試案1と比較検討した。データベースは2002年度重症急性膵炎医療費受給者証交付者の集計症例(2002

表6 急性膵炎症例調査(1995～1998年症例, 小川班)の集計症例における重症度スコアと致命率(平成16年度重症度判定基準改定試案1による)

重症度スコア	例数	死亡	致命率
0	151	0	0%
1	148	2	1%
2	92	4	4%
3	49	5	10%
4	34	6	18%
5	29	14	48%
6	16	8	50%
7	7	5	71%
8	2	1	50%
9	0	—	—
全体	528	45	8%

(予後因子の欠損値が3項目以上の症例を除いた)

表7 急性膵炎症例調査(2004年, 大槻班)の集計症例における平成16年度急性膵炎重症度判定基準改定試案1の重症度スコアと致命率

重症度スコア	例数	死亡	致命率
0	703	1	0.1%
1	444	2	0.5%
2	172	7	4.1%
3	51	12	23.5%
4	30	6	20.0%
5	15	7	46.7%
6	11	8	72.7%
7	6	4	66.7%
8	0	—	—
9	0	—	—
全体	1,432	47	3.3%

(予後因子の欠損値が3項目以上の症例を除いた)

年4月～2003年3月まで, 全症例1,186例, 生存415例, 死亡83例, 不明688例)を対象として用い, ROC解析を行った. その結果, AUCは平成16年度改定試案0.796, 平成16年度改定試案2で0.810とほぼ同等であったが, 重症度スコアと致命率をみると, 16年度改定試案2では重症度スコア0および1点で0%, 2点で8%であるが, 重症度スコア3点では致命率2%と逆転しており(表5), 判定基準としては16年度重症度判定基準改定試案1の方が妥当であることが示された.

さらに, この平成16年度急性膵炎重症度判定基準改定試案1の妥当性を小川班の1995～1998年発症の急性膵炎調査症例³⁾について再度検証した. その結果, AUCは現行の重症度判定基準が0.859であるのに対して, 16年度改定試案1では0.907であり, 平成16年度急性膵炎重症度判定基準改定試案1は現行の重症度判定基準と同等以上であることが確認された. また, 重症度スコアと致命率を検討すると, 重症度スコア0点で0%, 1点で1%, 2点で4%, 3点で10%であり(表6), 現行の重症度判定基準では重症Iの致命率が8%であることから, 改定試案でも重症度スコア3点以上を重症と判定するのが妥当であると考えられた.

2. 平成17年度の検討

急性膵炎重症度判定基準平成16年度改定試案の妥当性についてはすでに2つの大規模集計症例においてROC解析により検証したが, 急性膵炎重症度判定基準では, 「重症」と判定するスコ

アを何点とするかは極めて重要であり, 本年度は, 「重症」と判定するスコア基準について, 新たなデータベースを用いて検討した. 今回対象としたのは, 本研究班において2003年1～12月までに急性膵炎で受療した症例の全国疫学調査集計症例である. 1,779例が集計されたが, 膵炎以外の死因により死亡した症例など不適切なものを除外して1,432例を対象に急性膵炎重症度判定基準改定案における重症度スコアと致命率を検討した. その結果, 致命率は重症度スコア0点では0.1%, 1点では0.5%, 2点では4.1%であるが, 3点では23.5%, 4点では20.0%, 5点以上では症例数が少ないが, 致命率40%以上であった(表7). 今回の検討でも重症度スコア2点以下の致命率が0.8%, 重症度スコア3点以上の致命率が24%と明らかに差がみられることから, 重症度スコア3点以上を「重症」と判定するのが妥当であると考えられた. 以上の検討から, 表8を急性膵炎診断基準・重症度判定基準の最終案とした.

D. 考察

これまでに検討された改定案は, (1)平成15年度重症度判定改定試案, (2)平成16年度改定試案1(平成15年度改定案をもとに臨床徴候を追加し, 予後因子に重みづけを行わなかった改定案), (3)平成16年度改定試案2(予後因子に重みづけを行った改定案)の3通りである. 小川班の1995～1998年の急性膵炎集計症例, 本研究班の

表 8 急性膵炎診断基準・重症度判定基準改定最終案

(1) 急性膵炎診断基準

<ol style="list-style-type: none"> 1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある 2. 血中または尿中に膵酵素の上昇がある 3. US, CT あるいはMRIで膵に急性膵炎を示す所見がある <p>上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。 注：膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましい。</p>

(2) 急性膵炎 重症度判定基準

<p>予後因子</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. BE \leq -3 mEq または ショック 2. PaO₂ \leq 60 mmHg (room air) または 呼吸不全 3. BUN \geq 40 mg/dl (または Cr \geq 2.0mg/dl) または 乏尿 4. LDH \geq 基準値上限の2倍 5. 血小板数 \leq 10万/mm³ 6. 総Ca値 \leq 7.5 mg/dl 7. CRP \geq 15 mg/dl 8. SIRS 診断基準における陽性項目数 \geq 3 9. 年齢 \geq 70歳 <p>臨床徴候は以下の基準とする。 ショック：収縮期血圧が80mmHg以下。 呼吸不全：人工呼吸を必要とするもの。 乏尿：輸液後も一日尿量が400ml以下であるもの。 SIRS診断基準項目： (1) 体温 $>$38℃ あるいは $<$36℃ (3) 呼吸数 $>$20回/分 あるいは PaCO₂ $<$32torr (2) 脈拍 $>$90回/分 (4) 白血球数 $>$12,000/mm³ か $<$4000mm³ または 10% 幼若球出現 原則として発症後 48時間以内に判定する。 予後因子は各1点とする。スコア2点以下は軽症、3点以上を重症とする。 また、造影CT Grade \geq 2であれば、予後因子スコアにかかわらず重症とする。</p>																
<p>造影CTによる CT Grade 分類</p> <p>炎症の膵外進展度</p> <table border="1"> <tr> <td>膵造影不良域</td> <td>前腎傍腔</td> <td>結腸間膜根部</td> <td>腎下極以遠</td> </tr> <tr> <td><1/3</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1/3-1/2</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1/2<</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>浮腫性膵炎は造影不良域 $<$ 1/3とする。 原則として発症後 48時間以内に判定する。</p> <p> <input type="checkbox"/> CT Grade 1 <input type="checkbox"/> CT Grade 2 <input type="checkbox"/> CT Grade 3 </p>	膵造影不良域	前腎傍腔	結腸間膜根部	腎下極以遠	<1/3				1/3-1/2				1/2<			
膵造影不良域	前腎傍腔	結腸間膜根部	腎下極以遠													
<1/3																
1/3-1/2																
1/2<																

重症急性膵炎医療費受給者証交付者(2002年度)の調査集計症例を対象としてROC解析を行い、平成16年度改定試案1の妥当性を報告した。研究結果に示したように、重みづけを行わない9項目からなる予後判定因子を用いた急性膵炎重症度判定基準改定案は現行の重症度判定基準と比較して同等の信頼性があり、「重症」と判定する重症度スコアも3点以上が妥当であることが示された。しかし、重症度判定基準では、「重症」と判定する重症度スコアを何点とするかは極めて重要であり、その決定には慎重さが求められ

る。したがって、本年度は、「重症」と判定する重症度スコア基準について、2004年に実施した急性膵炎全国疫学調査の集計症例を新たなデータベースとして再度検討した。その結果、重症度スコア3点以上を重症とすることの妥当性が示され、この急性膵炎診断基準・重症度判定基準改定試案を本研究班の最終改定案として報告した。今後、公聴会などで多くの意見を聞くとともに、今年行われる急性膵炎症例全国調査にてさらに検証する予定である。

E. 結論

急性膵炎診断基準・重症度判定基準の改定の経緯について要約するとともに、「重症」と判定するスコアについて新たな調査集計症例を対象として再度検証した。その結果、改定試案の妥当性が示され、最終改定案とした。

(付記)難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班平成16年度総括・分担研究報告書の「急性膵炎の診断基準・重症度判定基準の改定に関する検討」の表3において、「予後因子① $\text{PaO}_2 \leq 60\text{mmHg}$ (room air)または呼吸不全」の記載は「予後因子① $\text{BUN} \geq 40\text{mg/dl}$ (または $\text{Cr} \geq 2.0\text{mg/dl}$)または輸液後の乏尿」の誤りでした。「 $\text{PaO}_2 \leq 60\text{mmHg}$ (room air)または呼吸不全」は予後因子②となります。謹んでお詫び修正いたします。

F. 参考文献

1. 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン. 東京, 金原出版, 2003.
2. 早川哲夫, 島崎修次, 杉山 貢. 急性膵炎の重症化の予知に関する研究. 厚生省特定疾患対策研究事業重症急性膵炎の救命率を改善するための研究班 平成11年度研究報告書 2000; 15-23.
3. 小川道雄, 広田昌彦, 早川哲夫, 松野正紀, 渡辺伸一郎, 跡見 裕, 加嶋 敬, 山本正博. 重症急性膵炎全国調査—不明例の追加調査を加えた最終報告—. 厚生省特定疾患消化器系疾患調査研究班難治性膵疾患分科会 平成10年度研究報告書 1999; 23-35.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 武田和憲. 急性膵炎の新しい診断基準・重症度判定基準—改定案作成の経緯と今後の課題—. 肝胆膵 2005; 51: 1035-1041.
 - 2) 大槻 眞, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 下瀬川徹. 急性膵炎の致命率と重症化要因—急性膵炎臨床調査の解析—. 膵臓 2005; 20: 17-30.

2. 学会発表

- 1) 武田和憲. 急性膵炎臨床診断基準・重症度判定基準の改定にむけて. 第91回日本消化器病学会総会, 東京 2005年4月4-16日.
- 2) 木原康之, 田代充生, 大槻 眞. 厚生労働省急性膵炎重症度判定基準の問題点—重症急性膵炎全国調査からの解析. 第91回日本消化器病学会総会, 東京 2005年4月14-16日.

I. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

ERCP 後膵炎の前向き検討

研究報告者 峯 徹哉 東海大学医学部消化器内科学 教授

共同研究者

明石隆吉（熊本地域医療センター・ヘルスケアセンター）、伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）
乾 和郎（藤田保健衛生大学第二教育病院内科）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）、須賀俊博（札幌厚生病院）
田中滋城（昭和大学医学部第二内科学）、大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）
難治性膵疾患に関する調査研究班分担研究者・研究協力者

【研究要旨】

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP; 内視鏡的逆行性胆道膵管造影)は胆膵疾患の診断に頻用されているが、膵炎や胆管炎、穿孔などの偶発症が比較的多い。ERCP後膵炎に関しては診断基準や予防・治療法などにはいまだに解決されていない問題があり、死亡する例もある。現在一般に用いられているERCP後膵炎の診断基準や重症度基準は現在の医療にはそぐわなくなっており、ERCP後膵炎について新たな診断基準を作成する必要がある、前向き検討を行うことにし、ワーキンググループで検討を重ね、調査票を作成した。

A. 研究目的

1969年からendoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP; 内視鏡的逆行性胆道膵管造影)が臨床的に行われるようになって胆膵疾患の精密検査として世界的に普及してきた。しかし、この検査には膵炎や胆管炎、穿孔などの偶発症が比較的多いことが報告されている。膵炎以外の偶発症で死に至ることはほとんどないが、膵炎に関しては診断基準や予防・治療法などにはいまだに解決されていない問題があり、死亡する例もある。

ERCP後膵炎についてはさまざまな問題点があるが、診断基準が十分に検討されていないことがあげられる。日本消化器内視鏡学会偶発症対策委員会が2000年に作成したERCP後膵炎の診断基準では(表1)¹⁾、「上腹部(に)ERCP後24時間以上続く自発痛と圧痛がある(前からある時は疼痛の増強があること)」、「血中膵酵素の上昇がERCP後24時間以後も続いている(前値が異常高値の時さらに上昇していること)」とされている。外国ではCottonら²⁾によって1991年に作られたERCP後膵炎の重症度基準が現在も使われているが(表2)、この基準では、ERCP後膵炎の

重症度を入院日数により分けており、現在の医療にはそぐわなくなっている。これらのERCP後膵炎診断基準の問題点をあげると、①ERCP後24時間以上持続する上腹部痛とあるがこれはあまりに判定が遅すぎる、②画像検査は急性膵炎早期の診断にはほとんど役に立たない、③ERCP後膵炎では内視鏡操作が加わっており、通常の急性膵炎診断基準を適応するとすべての症例が急性膵炎と診断される可能性がある。これらの問題から、ERCP後膵炎について新たな診断基準を作成する必要があると考え、そのために前向き検討を行うことにした。

B. 研究方法

ERCPおよび関連手技において検討項目を羅列し、班員およびその関連施設における共同研究を行うことにした。

(倫理面への配慮)

調査は主任研究者の所属する機関の倫理委員会の承認後に行う。今回使用する臨床調査票では、イニシアル、年齢、性別で患者を同定し、個人情報保護に努める。

表1 日本消化器内視鏡学会偶発症対策委員会による ERCP 後膵炎の診断基準（文献1より引用・改変）

1. 上腹部にERCP後24時間以上続く自発痛と圧痛がある。（前からある時は疼痛の増強があること。）
2. 血中膵酵素の上昇がERCP後24時間以後も続いている。（前値が異常高値の時はさらに上昇していること。）
3. 画像で膵に急性膵炎に伴う異常がある。（前から異常の時はさらに増強していること。）
3項目中2項目が該当し、穿孔、出血、感染などの他の偶発症の合併を除外できる時。

表2 ERCP 後膵炎の重症度分類（文献2より引用）

軽症	検査後25時間以上にわたり正常上限の3倍以上の血清アミラーゼ上昇を伴い、臨床上膵炎の所見を認めるもの。2～3日の入院加療を必要とするもの。
中等症	4～10日程度の入院加療を必要とするもの。
重症	10日以上入院加療を必要とし、出血性膵炎、phlegmone、仮性嚢胞などを認め、経皮的ドレナージや外科手術などのインターベンション治療を必要とするもの。

C. 研究結果

ワーキンググループで検討を重ね、調査対象症例、調査方法、検討項目を以下のように決定した。

なお、ERCPは入院のうえ施行することを原則とし、検査当日は検査後の飲水は可とするが、食事摂取は不可とした。併用薬剤に関しては、その名称、用法、容量および投与期間などを調査票に記載することにし、①ERCPの前投薬として使用される鎮痛・鎮痙薬はしぼりをつけない、②造影剤の種類は規定しない、③前投薬として蛋白分解酵素阻害剤の投与を行ってよい（日本における重症急性膵炎診断と治療の手引き 斉藤洋一編 参照）とした。

1. 対象症例

- 1) 通常の ERCP
- 2) 無処置乳頭に対する EST
- 3) 無処置乳頭に対する EPB
- 4) 無処置乳頭に対する IDUS, ENBD などの処置

ただし、胆石性膵炎は除外する。

2. ERCP 施行前のチェック項目

- 1) 患者イニシアル、性別、年齢、身長、体重、BMI
- 2) 急性膵炎の既往（特に、ERCP 後膵炎）、成因
- 3) 慢性膵炎の有無、成因
- 4) 悪性腫瘍の有無、臓器
- 5) 飲酒歴、飲酒量
- 6) 高カルシウム血症の有無
- 7) 高中性脂肪血症の有無

8) 他の検査項目と異常値の有無

白血球数、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、総コレステロール、中性脂肪、Na、K、Ca、尿素窒素、クレアチニン、アミラーゼ、リパーゼ、CRP

9) 腹部外傷の有無

10) 手術歴の有無、部位、術式

11) 1 カ月以内の服薬歴（特に、膵炎を惹起するとされる薬剤）の有無

12) バイタルサイン（体温、呼吸数、脈拍、血圧）

3. ERCP 施行時のチェック項目

- 1) 使用カニューレの種類
- 2) カニューレーションの回数
- 3) ERCP の検査時間（カニューレーションの時間は最初のカニューレーションから終了まで）
- 4) 造影結果と処置
 - (1) 膵管造影の有無（主膵管、分枝膵管）
 - (2) 腺房造影の有無
 - (3) Santorini 管の描出の有無
 - (4) 膵管癒合不全の有無
 - (5) 膵管胆管合流異常の有無
 - (6) 胆管造影の有無
 - (7) 膵管ガイドワイヤー留置の有無
- 5) 併用した診断手技（IDUS、生検、細胞診、ブラッシング細胞診）
- 6) 併用した治療手技
 - (1) EST: 切開範囲、使用したパピロトーム名
 - (2) EPBD: 拡張バルーン径、拡張気圧、拡張時間、使用したバルーン名

(3)EBD: チューブ(径), メタリック(径)

(4)ENBD: チューブ(径)測定する血液生化学的データと測定時期

4. ERCP施行後のチェック項目

1) 腹痛などの自覚症状の評価: ERCP 後3時間および腹痛時, 翌朝

2) バイタルサイン(体温, 呼吸数, 脈拍, 血圧)のチェック: ERCP 後3時間および腹痛時, 翌朝

3) 血清生化学検査項目と測定時期

(1)ERCP 後3時間および腹痛時と翌朝に採血する

(2)基本検査項目: アミラーゼ, リパーゼ, 総ビリルビン, AST, ALT, LDH, 白血球数, CRP

5. 膵炎発症後

1) 自覚症状の評価: 腹痛, 腹部膨満感, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 下痢, 軟便

2) バイタルサイン(体温, 呼吸数, 脈拍, 血圧)のチェック

3) 膵炎の重症度判定: 厚生労働省重症度判定基準, Ranson スコア

白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット, 血小板数, プロトロンビン時間, 血清総蛋白, 総ビリルビン, AST, ALT, LDH, 血清Ca, 尿素窒素, クレアチニン, 血糖, base excess, 動脈血ガス, CRP, アミラーゼ, リパーゼ

4) 経過

(1)合併症の有無: 感染性膵壊死, 呼吸不全, 腎不全, 消化管出血, DIC, 仮性膵嚢胞, その他

(2)絶食日数

(3)手術の施行の有無

(4)予後: 生存(入院期間, 後遺症), 死亡(死亡日, 死因)

以上の項目を含んだアンケート調査票を作成した(資料).

D, E. 考察および結論

今回アンケートの土台となる項目の選定を行いアンケート調査票を完成した. 今後倫理委員会申請用の書類を作成し, 配布する予定である.

F. 参考文献

1. 金子栄蔵, 小越和栄, 明石隆吉, 赤松泰次, 池田靖洋, 乾和郎, 大井至, 大橋計彦, 須賀俊博, 中島正継, 早川哲夫, 原田英雄, 藤田直孝, 藤田力也, 峯徹哉, 山川達郎. 内視鏡的逆行性膵胆管造影検査(ERCP)の偶発症防止のための指針. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2000; 42: 2294-2301.
2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc 1991; 37: 383-393.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし